

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen

Pirker W, Fischer P

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (3), 6-10

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025

1.–4. Juni

HANNOVER

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deiner Dege, Joseph/Karl 70
Bewertung: HFR/Battmann | Stock Adobe

Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen

W. Pirker¹, P. Fischer²

Die Demenz mit Lewy-Körperchen ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste Demenzform im höheren Lebensalter. Etwa 40 % der Patienten mit Morbus Parkinson entwickeln im Krankheitsverlauf eine Demenz, die mit der Demenz mit Lewy-Körperchen eine Reihe von pathologischen und klinischen Merkmalen teilt. Beide Demenzformen sind durch eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra, das Auftreten von Lewy-Körperchen im Kortex und durch eine ausgeprägte Degeneration cholinergischer Projektionssysteme gekennzeichnet. Der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin zeigt bei Demenz mit Lewy-Körperchen, einer großen randomisierten, kontrollierten Studie zufolge, eine gute Wirkung auf kognitive Funktionen und Verhaltensstörungen. Im Einklang mit den präklinischen Befunden eines ähnlich schweren cholinergen Defizits bei der Parkinson-Demenz zeigen kleinere offene und erste kontrollierte Studien eine ähnlich gute Wirkung von Cholinesterase-Hemmern bei der Parkinson-Demenz. Cholinesterase-Hemmer könnten darüber hinaus, als Alternative zu oder in Kombination mit atypischen Neuroleptika, eine neue Therapieoption für psychotische Störungen beim Morbus Parkinson werden.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson, Parkinson-Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Acetylcholin, Cholinesterase-Hemmer

Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. Dementia with Lewy bodies is the second most common form of dementia in late age. Approximately 40 % of the patients with Parkinson's disease develop dementia during the course of their disease. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies share a number of pathological and clinical characteristics. Both forms of dementia are characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, Lewy body formation in limbic regions and in the neocortex and by profound degeneration of cholinergic projection systems. A large, randomized, placebo-controlled study shows that the cholinesterase inhibitor rivastigmin improves cognitive and behavioural symptoms in dementia with Lewy bodies. Small open-label studies and one controlled study suggest that cholinesterase inhibitors may be particularly effective in Parkinson's disease dementia as well. In addition, cholinesterase inhibitors may evolve as a new treatment option for drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (3): 6–10.

Key words: Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, dementia with Lewy bodies, acetylcholine, cholinesterase inhibitors

Der Morbus Parkinson ist, zumindest in seinem Frühstadium, durch einen weitgehend isolierten Neuronenverlust (und das Auftreten von Lewy-Körperchen) in der Substantia nigra gekennzeichnet. Im Verlauf des M. Parkinson breitet sich die Pathologie aber auf andere Hirnstamm- und Vorderhirnsysteme aus. Dies geht mit dem Auftreten L-DOPA-resistenter Symptome, wie Haltungsinstabilität, autonome Störungen und Schluckstörungen, einher. Populationsbasierte Prävalenzstudien zeigen, daß bis zu 40 % der Parkinson-Patienten unter einer Demenz leiden [1–3]. Prospektive Studien zeigen, daß das Risiko für die Entwicklung einer Demenz für M. Parkinson-Patienten sechsmal höher ist als das einer vergleichbaren Normalpopulation [4]. Das Patientenalter scheint der wesentlichste Risikofaktor für die Demenzentwicklung beim M. Parkinson zu sein. Das frühe Auftreten von leichteren kognitiven Störungen, visuellen Halluzinationen oder einer medikamenteninduzierten Psychose sowie von motorischen Symptomen mit schlechtem Ansprechen auf L-DOPA (wie z. B. eine schwere Dysarthrie oder eine frühe Haltungsinstabilität) sind mit einem höheren Demenzrisiko assoziiert [5]. Ein höheres Demenzrisiko besteht auch für Parkinson-Patienten mit Depression.

Degeneration cholinergischer Projektionssysteme bei Parkinson-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen

Die neuropathologische Grundlage der Parkinson-Demenz ist vermutlich multifaktoriell. Eine gleichzeitig bestehende Alzheimer-Pathologie wurde lange als die häufigste Ursache für die Parkinson-Demenz angesehen. Eine weitere mögliche Ursache sind gleichzeitig bestehende vaskuläre

Veränderungen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Ausbreitung der Lewy-Körperchen-Pathologie vom Hirnstamm in das limbische System und auf den Kortex die häufigste Demenzursache beim M. Parkinson darstellen könnte [6]. Die Pathologie der Parkinson-Demenz ähnelt damit jener der Demenz mit Lewy-Körperchen (dementia with Lewy bodies, DLB) [7]. Beide Demenzformen sind neben der kortikalen Lewy-Körperchen-Pathologie durch eine Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und durch eine ausgeprägte Degeneration cholinergischer Projektionssysteme gekennzeichnet.

Parkinson-Patienten zeigen einen starken Neuronenverlust im cholinergen Nucleus basalis Meynert [8, 9]. Das Ausmaß dieses Zellverlustes und der cholinergen Denervation des Kortex korreliert mit dem Schweregrad kognitiver Störungen [10, 11]. Ein ähnlich schwerer Zellverlust im cholinergen Nucleus basalis findet sich bei der Demenz mit Lewy-Körperchen [12]. Sowohl der Neuronenverlust im Nucleus basalis als auch die Reduktion des Acetylcholin-synthetisierenden Enzyms Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT) im Kortex sind bei der Demenz mit Lewy-Körperchen ausgeprägter als bei M. Alzheimer [13–15]. Während die Reduktion der ChAT-Aktivität beim frühen M. Alzheimer auf die Temporalregion beschränkt ist und erst in fortgeschrittenen Stadien des M. Alzheimer andere kortikale Areale erfaßt, ist die Demenz mit Lewy-Körperchen bereits im Frühstadium durch eine ausgeprägte Reduktion der ChAT-Aktivität charakterisiert, die alle neokortikalen Regionen umfaßt (Abb. 1) [16]. *In-vivo*-Untersuchungen cholinergischer Nervenendigungen mit SPECT zeigen bei nichtdementen Parkinson-Patienten eine leichte Abnahme im parietalen und okzipitalen Kortex. Bei der Parkinson-Demenz findet sich eine 30–40%ige Abnahme cholinergischer

Aus der ¹Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien, und der ²Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Pirker, Neurologische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Juchgasse 25, A-1030 Wien;
E-Mail: walter.pirker@univie.ac.at

Nervenendigungen über den gesamten Kortex und im Hippokampus, während diese bei der senilen Alzheimer-Demenz auf den temporalen Kortex und Hippokampus beschränkt ist [17]. Präsenile Alzheimer-Patienten zeigen dagegen ein ausgedehntes cholinerges Defizit, das mit jenem der Patienten mit Parkinson-Demenz vergleichbar ist [17].

Die Dichte und Funktion postsynaptischer muskarinischer Acetylcholin-Rezeptoren sind bei der Demenz mit Lewy-Körperchen im Gegensatz zum M. Alzheimer weitgehend intakt [14]. Neueren Untersuchungen nach zeigen M. Alzheimer und Demenz mit Lewy-Körperchen eine gegenläufige Veränderung der Dichte der postsynaptischen muskarinischen M1-Rezeptoren und der präsynaptisch lokalisierten M2-Rezeptoren im temporalen Kortex. Bei Demenz mit Lewy-Körperchen fand sich eine relativ gesteigerte M1-Rezeptordichte, bei M. Alzheimer dagegen eine relativ gesteigerte M2-Rezeptordichte [18]. Die hohe Dichte von M1-Rezeptoren bei Demenz mit Lewy-Körperchen weist darauf hin, daß bei dieser Demenzform postsynaptische muskarinische Rezeptoren intakt oder hochreguliert sind, während das präsynaptische cholinerge System bereits früh schwer geschädigt ist. Die relativ höhere Dichte von präsynaptischen M2-Rezeptoren bei der Alzheimer-Demenz läßt dagegen darauf schließen, daß bei dieser Demenzform der Verlust postsynaptischer Acetylcholin-Rezeptor-tragender Neurone im Kortex der Degeneration cholinergischer Projektionsneurone vorangehen könnte [18]. Diese Befunde deuten darauf hin, daß Demen-

zen mit Lewy-Körperchen (DLB und Parkinson-Demenz) durch eine anterograde Degeneration des cholinergen Vorderhirnsystems charakterisiert sind, während die Degeneration des cholinergen Systems bei der senilen Alzheimer-Demenz retrograd erfolgen könnte, nachdem cholinerge Neurone im Kortex durch Neurofibrillendegeneration, Plaquebildung und Verlust von Synapsen zunehmend geschädigt sind [19].

Klinik der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen

Tabelle 1 zeigt die klinischen Diagnosekriterien der Demenz mit Lewy-Körperchen (McKeith-Kriterien) [7]. Die Kernsymptomatik ist eine progressive Demenz mit häufig im Vordergrund stehenden Störungen der Aufmerksamkeit, frontal-subkortikaler (exekutiver) und visuell-räumlicher Fähigkeiten sowie ausgeprägten Fluktuationen von Aufmerksamkeit und Wachheit. Eine wesentliche Gedächtnisstörung muß im Frühstadium der Erkrankung nicht bestehen, was die klinische Diagnosestellung erheblich verzögern kann und den Wert gängiger einfacher Testverfahren des Demenzschweregrades, wie des „Mini Mental State“ (MMSE), bei dieser Demenzform einschränkt. Weitere Kernsymptome sind spontan auftretende (nicht medikamentös induzierte) visuelle Halluzinationen und ein nicht medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom. Eine Demenz muß vor oder innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Parkinson-Symptomatik bestehen, andernfalls ist die Erkrankung als Parkinson-Demenz einzustufen.

Die Parkinson-Demenz ist durch ein der DLB ähnliches klinisches Profil gekennzeichnet (Tab. 2) [5]. Auch bei der Parkinson-Demenz stehen Störungen der Aufmerksamkeit (meßbar als kognitive Reaktionszeit oder Vigilanz) gegenüber Gedächtnisstörungen im Vordergrund. Gedächtnisstörungen betreffen vor allem die freie Wiedergabe („free recall“) und weniger das Wiedererkennen („recognition“), was darauf hinweist, daß neue Informationen durchaus gespeichert werden, jedoch schwer abrufbar sind. Fluktuationen kognitiver Leistungen sind bei der Parkinson-Demenz ähnlich schwer ausgeprägt wie bei der Demenz mit Lewy-Körperchen [20]. Die Parkinson-Demenz ist durch eine schwere Störung exekutiver Funktionen (die Fähigkeit, zielgerichtetes Verhalten zu planen, zu organisieren und zu regulieren) gekennzeichnet [5]. Wie bei der Demenz mit Lewy-Körperchen bestehen ausgeprägte Defizite visuell-räumlicher und -konstruktiver Leistungen. Dies kann zum Beispiel augenfällig werden, wenn der Patient bei noch normalem MMSE beim Kopieren der sich über-

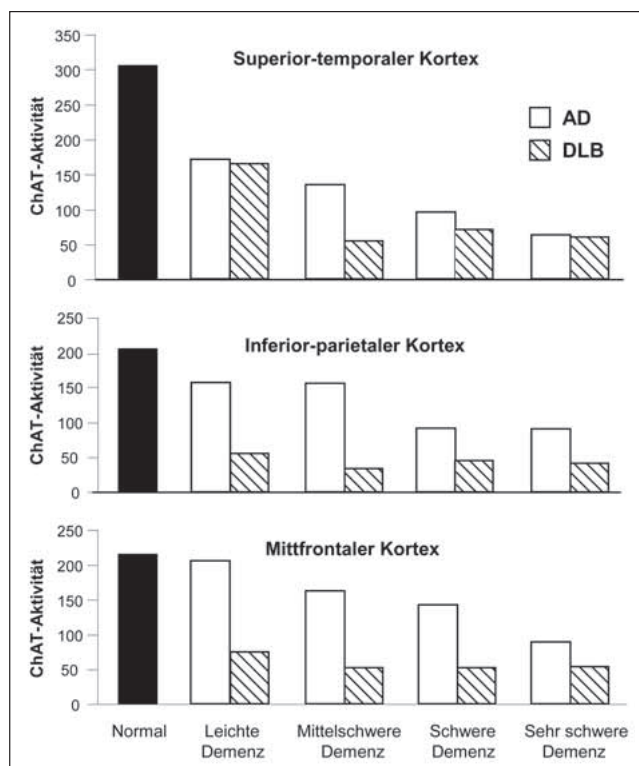


Abbildung 1: Aktivität des Acetylcholin-synthetisierenden Enzyms Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT, in nMol per 100 mg/h) im oberen temporalen Kortex (Brodmann Area 38; obere Reihe), im unteren parietalen Kortex (Brodmann Area 39; mittlere Reihe) und im mittleren frontalen Kortex (Brodmann Area 46; untere Reihe) bei normalen Kontrollen, Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). Während die Reduktion der ChAT-Aktivität beim frühen M. Alzheimer auf die Temporalregion beschränkt ist und erst in fortgeschrittenen Stadien zunehmend andere kortikale Areale ergreift, ist die Demenz mit Lewy-Körperchen bereits im Frühstadium durch eine ausgeprägte Reduktion der ChAT-Aktivität charakterisiert, die alle neokortikalen Regionen umfaßt; nach [16].

Tabelle 1: Klinische Diagnosekriterien der Demenz mit Lewy-Körperchen („McKeith-Kriterien“; gekürzt nach [7])

1. Kernsymptomatik: fortschreitende Demenz. Eine im Vordergrund stehende oder anhaltende Gedächtnisstörung muß im Frühstadium nicht vorkommen, wird aber beim Fortschreiten evident. Störungen der Aufmerksamkeit, frontal-subkortikaler und visuell-räumlicher Fähigkeiten können im Vordergrund stehen.
2. Zwei der drei folgenden Bedingungen müssen erfüllt sein:
 - a) Fluktuierende Kognition mit Schwankungen von Aufmerksamkeit und Wachheit
 - b) Wiederkehrende visuelle Halluzinationen, die typischerweise Gestaltcharakter haben und detailliert sind
 - c) Ein spontan auftretendes Parkinson-Syndrom
3. Merkmale, die die Diagnose stützen:
 - a) Wiederholte Stürze
 - b) Synkopen
 - c) Vorübergehende Bewußtlosigkeit
 - d) Empfindlichkeit gegenüber Neuroleptika
 - e) Systematischer Wahn
 - f) Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten

schneidenden Fünfecke oder im Uhrzeichentest („clock drawing test“) versagt.

Parkinson-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen weisen ein ähnliches Profil psychiatrischer Störungen auf, das von jenem der Alzheimer-Demenz verschieden ist. Depressionen und Halluzinationen treten häufiger auf als bei der Alzheimer-Demenz. Dagegen zeigen Patienten mit Parkinson-Demenz und DLB seltener Verhaltensstörungen wie Agitation, Disinhibition und Apathie [21]. Sowohl bei der Demenz mit Lewy-Körperchen als auch bei der Parkinson-Demenz treten häufig geformte visuelle Halluzinationen von Personen und Tieren auf. In beiden Fällen stehen paranoide Ideen und das Bewußtsein der Anwesenheit fremder Personen im Haus („phantom boarder“) als Wahnsymptome im Vordergrund [22]. Das Auftreten visueller Halluzinationen ist mit der Dichte von Lewy-Körperchen im temporalen Kortex [23] und mit der Abnahme des Acetylcholin-synthetisierenden Enzyms ChAT in dieser Region [24] assoziiert. Wahnsymptome sind dagegen mit einer Aufregulation postsynaptischer, muskarinischer Rezeptoren vom M1-Subtyp im basalen Temporallappen korreliert [24].

Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Demenz mit Lewy-Körperchen

Cholinesterase-Hemmer sind in der Therapie der Alzheimer-Demenz etabliert. Gegenwärtig sind in Österreich drei Präparate (Rivastigmin, Donepezil und Galanthamin) für die Indikation „leichte und mittelschwere Demenz vom Alzheimer-Typ“ zugelassen und erhältlich. Aufgrund einer relativ hohen Rate von Leberfunktionsstörungen und den daher nötigen Laborkontrollen wurde der erste eingeführte Cholinesterase-Hemmer, Tacrin, durch die oben angeführten Präparate der zweiten Generation verdrängt. Cholinesterase-Hemmer hemmen den Abbau von Acetylcholin im synaptischen Spalt, wodurch der Neurotransmitter länger für die Bindung an nikotinergen und muskarinergen Rezeptoren zur Verfügung steht. Aufgrund des im Vergleich zur Alzheimer-Demenz wahrscheinlich ausgeprägteren cholinergen Defizits bei der Demenz mit Lewy-Körperchen und der Parkinson-Demenz war davon auszugehen, daß Cholinesterase-Hemmer auch eine günstige Wirkung auf kognitive und nichtkognitive Symptome bei diesen Demenzformen haben dürften. Tatsächlich zeigten retrospektive Analysen von klinischen Studien mit Cholin-

esterase-Hemmern bei M. Alzheimer, daß Patienten, die *post mortem* die Pathologie einer Demenz mit Lewy-Körperchen zeigten, gut auf die Therapie mit Tacrin angesprochen hatten [25, 26]. Eine Befürchtung war allerdings, daß Cholinesterase-Hemmer bei DLB und Parkinson-Demenz zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik führen könnten.

Anticholinergika zeigen eine Wirkung auf die motorische Parkinson-Symptomatik. Sie kommen, insbesondere bei älteren Parkinson-Patienten, wegen ihrer kognitiven Nebenwirkungen aber nur mehr in Ausnahmefällen zum Einsatz. Aufgrund des bekannten Konzepts der cholinerg-dopaminergen Imbalance im Striatum von Parkinson-Patienten erschien eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik durch eine Steigerung des cholinergen Tonus denkbar.

Kleine offene Studien mit Donepezil bei Demenz mit Lewy-Körperchen zeigten eine günstige Wirkung auf kognitive Funktionen, Verwirrtheit und Halluzinationen [27–30]. Eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik wurde lediglich in einer von drei Studien bei 3 von 9 Patienten mit DLB beobachtet. In allen drei Fällen sprach die verschlechterte Parkinson-Symptomatik im weiteren auf eine L-Dopa-Therapie an [27].

Eine große, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Rivastigmin bei Demenz mit Lewy-Körperchen [31]. 120 Patienten mit DLB erhielten über 20 Wochen in steigender Dosierung bis zu 12 mg Rivastigmin oder Placebo. Primäre Zielvariable der Studie war die Änderung in einer 4-Punkte-Subskala des Neuropsychiatric Inventory (NPI-4), die Wahn, Halluzinationen, Apathie und Depression einschließt. Das NPI gilt zur Zeit als brauchbarstes Meßinstrument von Verhaltensstörungen und psychologischen Störungen bei Demenz. Eine weitere primäre Zielvariable war die Änderung der Leistung in einer computerisierten kognitiven Testbatterie. Die mittlere erreichte Rivastigmin-Tagesdosis lag bei 9,4 mg. Bei 8 % der Patienten lag die Rivastigmin-Dosis unter der für Alzheimer-Patienten als wirksam beschriebenen Tagesdosis von 6 mg.

Rivastigmin wurde gut toleriert. Die erwarteten Nebenwirkungen, Übelkeit, Erbrechen und Inappetenz, waren in seltenen Fällen schwer und führten nur bei wenigen Patienten zum Abbruch der Studie. 90 % der eingeschlossenen Patienten zeigten ein Parkinson-Syndrom. Rivastigmin führte zu keiner Änderung der Parkinson-Symptomatik, gemessen mit der motorischen Subskala der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Mehr als doppelt so viele Patienten unter Rivastigmin (63 %) als unter Placebo (30 %) zeigten eine mindestens 30%ige Besserung des NPI-4 gegenüber der Ausgangsuntersuchung (Abb. 2). Zu den Verhaltensstörungen, die sich unter Rivastigmin besserten, zählen Apathie, Angst, Wahn, Halluzinationen und motorische Unruhe [31]. Das Abklingen psychotischer Symptome, wie Wahn und Halluzinationen, ohne neuroleptische Therapie, sondern nur durch die Behandlung mit Rivastigmin, ist bemerkenswert und von erheblicher klinischer Relevanz, zumal bekannt ist, daß Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen unter einer ausgeprägten Sensitivität für Neuroleptikanebenwirkungen leiden [32]. Die computerisierte kognitive Testbatterie zeigte unter Rivastigmin eine deutliche Beschleunigung des kognitiven Tempos, insbesondere in Aufgaben mit relevanter Aufmerksamkeitskomponente [33]. Diese erste und bislang einzige randomisierte, kontrollierte Studie einer medikamentösen Therapie der Demenz mit Lewy-Körperchen [31] belegt die Wirksamkeit von Rivastigmin in einer Tagesdosis von 6–12 mg bei dieser Erkrankung.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Parkinson-Demenz (nach [5])

- Störungen der Aufmerksamkeit und Schwankungen von Aufmerksamkeit und Wachheit
- Störung exekutiver Funktionen
 - Konzeptbildung
 - Problemlösung
 - Wechsel und Beibehalten kognitiver Strategien („set shifting and maintenance“)
 - Störung intern generierten Verhaltens; erhaltenes Ansprechen auf äußere Reize
- Gedächtnisstörung
 - Störung der freien Wiedergabe, erhaltenes Ansprechen auf äußere Reize
 - Erhaltenes Wiedererkennen
- Störung visuell-räumlicher Funktionen
- Erhaltene Sprachfunktionen bis auf gestörte Generierung von Wortlisten („verbal fluency“)
- Keine Apraxie
- Verhaltensstörungen und psychologische Symptome
 - Depression
 - Halluzinationen

Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Parkinson-Demenz

Hutchinson und Mitarbeiter berichteten 1996 erstmals über die Wirkung eines Cholinesterase-Hemmers bei sieben Patienten mit Parkinson-Demenz [34]. In dieser kleinen, offenen Studie führte Tacrin zu einer Besserung von kognitiven Funktionen und Verhaltensstörungen, insbesondere von Apathie und Halluzinationen. Entgegen den Erwartungen kam es zu keiner Verschlechterung, sondern sogar zu einer geringen Verbesserung der motorischen Parkinson-Symptomatik [34]. In einer offenen Studie wurde die Wirksamkeit von Rivastigmin über bis zu 14 Wochen bei M. Parkinson-Patienten mit schweren Halluzinationen untersucht [35]. Patienten mit schwerer Demenz waren von dieser Studie ausgeschlossen. Bei den 12 Patienten, die die Studie abschlossen, führte Rivastigmin in einer Dosis von 6–12 mg zu einer deutlichen Besserung von Halluzinationen, zu einer Verbesserung von Schlafstörungen, zu einer Besserung im Mini Mental State und zu einer Abnahme der Belastung für die betreuenden Angehörigen („caregiver distress“) [35].

Da Demenz und psychotische Störungen beim M. Parkinson wesentlich zum „caregiver distress“ beitragen und ein häufiger Grund für eine Pflegeheimweisung sind, ist dieses Ergebnis von erheblicher Relevanz. Die Verbesserung von Schlafstörungen unter Rivastigmin könnte auf eine Beeinflussung von cholinergen Projektionssystemen aus dem Hirnstamm, insbesondere des Nucleus pedunculopontinus, zurückzuführen sein. Cholinerge Neurone des Nucleus pedunculopontinus sind während des REM-Schlafs aktiv. *Post-mortem*-Untersuchungen zeigen bei M. Parkinson und bei Demenz mit Lewy-Körperchen einen starken Zellverlust in dieser Region, der bei diesen Erkrankungen für das Auftreten von Schlafstörungen im allgemeinen und von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen im besonderen verantwortlich sein könnte [36].

Für eine Besserung kognitiver und nichtkognitiver Störungen bei Parkinson-Demenz unter Rivastigmin ohne Verschlechterung der motorischen Symptomatik liegt Evidenz aus weiteren offenen Studien vor [37, 38]. In einer kleinen, offenen Studie bei Patienten mit Parkinson-Demenz und Psychose führten 10 mg Donepezil zu einer Verbesserung psychotischer Symptome ohne Verschlechterung motorischer Symptome [39]. Eine vergleichbare Studie zeigte unter 5 mg Donepezil eine Besserung von Wahn und Halluzinationen, jedoch eine Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik bei 2 von 8 Patienten [40]. Eine vorübergehende Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik und ein Stimmungseinbruch wurden auch für eine Patientin mit Parkinson-Demenz nach einer einmaligen Dosis von 3 mg Rivastigmin berichtet [41].

Die erste doppelblinde, randomisierte Studie eines Cholinesterase-Hemmers bei Parkinson-Demenz ergab dagegen keinen Hinweis für eine Verschlechterung der motorischen Symptome unter Donepezil [42]. In dieser placebokontrollierten Crossover-Studie erhielten 14 Patienten mit leichter bis mäßiger Parkinson-Demenz über jeweils 10 Wochen 5–10 mg Donepezil oder Placebo. Bei 42 % der donepezilbehandelten Patienten bestand der Eindruck einer klinischen Besserung (gegenüber 17 % unter Placebo). Donepezil führte zu einer Besserung des Mini Mental State, die über das aus Alzheimer-Studien bekannte Maß hinausging [42]. Eine kleine, offene Studie zeigte auch unter Galanthamin eine Besserung von kognitiven Störungen und Halluzinationen bei etwa der Hälfte der Patienten mit Parkinson-Demenz. Bei zwei Patienten

wurde allerdings eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik beobachtet [43].

Zusammenfassung

Ob die Parkinson-Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen zwei verschiedene Erkrankungen sind oder die Enden eines Spektrums einer einzigen Lewy-Körperchen-Erkrankung mit später (M. Parkinson) oder früher Ausbreitung der Lewy-Pathologie in das limbische System und auf den Kortex (Demenz mit Lewy-Körperchen) darstellen, wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Die beiden Erkrankungen teilen eine Reihe von pathologischen und klinischen Gemeinsamkeiten. Die Parkinson-Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen sind durch eine Degeneration cholinergischer Projektionssysteme gekennzeichnet, die ausgeprägter sein dürfte als bei M. Alzheimer.

Kognitive Störungen, Demenz und psychotische Störungen tragen bei M. Parkinson wesentlich zum „caregiver distress“ bei und sind ein häufiger Grund für eine Pflegeheimweisung. Atypische Neuroleptika wie Clozapin sind wirksam in der Therapie psychotischer Störungen bei M. Parkinson, führen aber zu keiner Verbesserung kognitiver Störungen [44]. Der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin zeigt bei der Demenz mit Lewy-Körperchen, einer großen, randomisierten, kontrollierten Studie zufolge, eine gute Wirkung auf kognitive Funktionen und nichtkognitive Störungen einschließlich Apathie, Angst, Wahn und Halluzinationen [31]. Kleinere, offene Studien und eine erste doppelblinde Crossover-Studie [42] zeigen, daß Cholinesterase-Hemmer auch eine gute Wirkung auf kognitive und nichtkognitive Störungen bei der Parkinson-Demenz haben dürften. Während aus offenen Studien bei der Demenz mit Lewy-Körperchen und bei der Parkinson-Demenz für einzelne Patienten Hinweise für eine mögliche Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik unter Cholinesterase-Hemmern vorliegen, zeigen die zwei bisher in diesen Indikationen durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien keine Änderung motorischer Symptome unter Rivastigmin bzw. Donepezil. Klinischen Erfahrungen nach spricht eine gelegentlich beobachtete Verstärkung des Tremors gut auf eine leichte Steigerung von L-Dopa an.

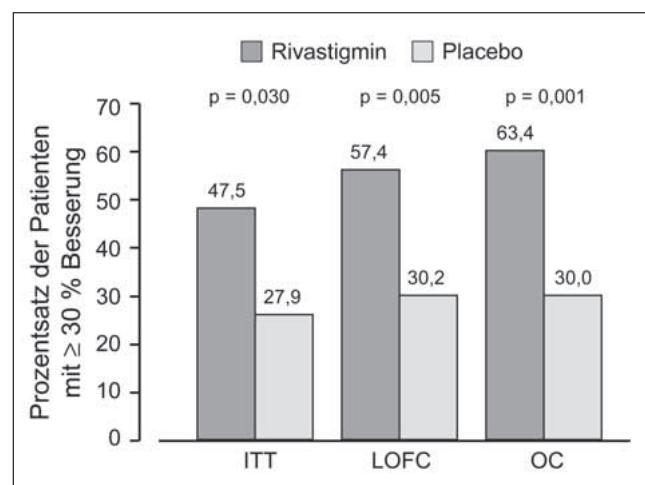


Abbildung 2: Therapie der Demenz mit Lewy-Körperchen mit Rivastigmin vs. Placebo. Prozentsatz der Patienten mit ≥ 30 % Besserung im NPI-4 Score nach 20 Wochen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung vor Therapie. Der NPI-4 ist ein Subscore des Neuropsychiatric Inventory, der Wahn, Halluzinationen, Apathie und Depression einschließt. ITT = Intention-to-treat-Analyse; LOFC = last observation carried forward-Analyse; OC = observed cases-Analyse; nach [31].

Insgesamt ergeben die bisher vorliegenden Daten, daß die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil von Cholinesterase-Hemmern bei Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinson-Demenz vergleichbar mit jener bei M. Alzheimer sind, während deren therapeutische Wirksamkeit bei diesen Demenzformen größer als bei M. Alzheimer sein könnte. Es ist zu hoffen, daß große randomisierte, kontrollierte Studien zum Einsatz von Cholinesterase-Hemmern bei der Parkinson-Demenz, die zur Zeit im Gange sind, die vorliegenden Befunde einer guten Wirkung auf kognitive und nichtkognitive Störungen bestätigen werden. Cholinesterase-Hemmer könnten nicht nur zu einer Therapiemöglichkeit der Demenz bei M. Parkinson führen, sondern darüber hinaus, als Alternative zu oder in Kombination mit atypischen Neuroleptika, eine neue Therapieoption für psychotische Störungen bei M. Parkinson werden.

Literatur

- Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, Stern Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49: 492–7.
- Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing* 1999; 28: 39–43.
- Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 538–42.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730–6.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229–37.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59: 102–12.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113–24.
- Candy JM, Perry RH, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, Tomlinson BE. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59: 277–89.
- Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984; 15: 415–8.
- Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Attack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 413–21.
- Perry RH, Perry EK, Smith CJ, Xuereb JH, Irving D, Whitford CA, Candy JM, Cross AJ. Cortical neuropathological and neurochemical substrates of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neural Transm* 1987; 24 (Suppl): 131–6.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL III, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243–8.
- Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Levy R. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 385–92.
- Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, Thompson P, Collerton D, Fairbairn AF, Ince PG, Morris CM, Cheng AV, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7: 69–79.
- Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Honavar M, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 21: 747–9.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 946–51.
- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficaro EP, Wieland DM, Koeppe RA. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 399–410.
- Shiozaki K, Iseki E, Uchiyama H, Watanabe Y, Haga T, Kameyama K, Ikeda T, Yamamoto T, Kosaka K. Alterations of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in diffuse Lewy body disease: relation to Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 209–13.
- Jellinger KA. Alterations of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in diffuse Lewy body disease: relation to Alzheimer's disease [Letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 253–4.
- Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M. Fluctuations in attention: PD dementia vs. DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–20.
- Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184–91.
- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 528–36.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391–403.
- Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, Jaros E, O'Brien J, Holmes C, Perry E. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000; 48: 868–76.
- Levy R, Eagger S, Griffiths M, Perry E, Honavar M, Dean A, Lantos P. Lewy bodies and response to tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 343: 176.
- Wilcox GK, Scott MI. Tacrine for senile dementia of Alzheimer's of Lewy body type. *Lancet* 1994; 344: 544.
- Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998; 10: 229–38.
- Kaufer DI, Catt KE, Lopez OL, DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology* 1998; 51: 1512.
- Fergusson E, Howard R. Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 280–1.
- Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, Warren K, Jeste DV. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 794–802.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–6.
- McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 1992; 305: 673–8.
- Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, Cicin-Sain A, Anand R, Spiegel R. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug-research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 183–92.
- Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 324–5.
- Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16: 1171–4.
- Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22: 273–80.
- Giladi N, Shabtai H, Benbunan B, Gurevich T, Anca M, Sidis S, Koryczyn AD. The effect of treatment with rivastigmin (Exelon) on cognitive functions of patients with dementia and parkinson's disease [Abstract]. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 3): 128.
- Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 258–64.
- Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 107–10.
- Fabbri G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Meco G. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23: 41–3.
- Richard IH, Justus AW, Greig NH, Marshall F, Kurlan R. Worsening of motor function and mood in a patient with Parkinson's disease after pharmacologic challenge with oral rivastigmine. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 296–9.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 708–12.
- Aarsland D, Hutchinson M. Galantamine for Parkinson's disease with dementia [Abstract]. *Eur Neuropsychopharm* 2002; 12 (Suppl 12): 378–9.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Management of Parkinson's disease: an evidence based review. *Drugs to treat dementia and psychosis*. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): 120–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)